

## Prediksi Angka Kekambuhan pada Pasien Skizofrenia Episode Pertama dengan Kepatuhan Berobat Rendah dalam Waktu Tiga Tahun

Ayudhia Kartika,<sup>1</sup> Beladenta Amalia,<sup>1</sup> Faathimah M. Isma'il,<sup>1</sup> Rian Septian,<sup>1</sup>  
Rido P. Eled,<sup>1</sup> Julie D. Barliana<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia  
Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo

### Abstrak

Kekambuhan pada pasien dengan riwayat skizofrenia episode pertama dapat meningkatkan morbiditas penderita, mulai dari penurunan produktivitas sehari-hari, respons pengobatan yang buruk, hingga biaya pengobatan yang tinggi. Seringkali pengobatan yang diberikan dokter untuk mencegah kekambuhan, tidak dipatuhi pasien. Tujuan studi kasus ini adalah mendapatkan angka kekambuhan dalam jangka waktu 3 tahun pada pasien dewasa yang memiliki riwayat skizofrenia episode pertama dengan kepatuhan berobat rendah. Pencarian dilakukan di PubMed dan Scopus. Setelah dilakukan skrining judul dan abstrak dari 143 artikel menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan 4 artikel. Setelah seluruh teks dibaca, didapatkan 2 artikel relevan, kemudian dilakukan telaah kritis. Angka kekambuhan pasien dewasa yang memiliki riwayat skizofrenia episode pertama dengan kepatuhan pengobatan rendah dalam jangka waktu 3 tahun pada dua studi tersebut adalah 57% (95% CI:  $\pm 21,2\%$ ) dan 93,8% (95% CI:  $\pm 3,7\%$ ). Disimpulkan kedua studi menunjukkan angka kekambuhan yang tinggi selama 3 tahun pada pasien dewasa skizofrenia episode pertama dengan kepatuhan pengobatan rendah

**Kata kunci:** skizofrenia episode pertama, angka kekambuhan, kepatuhan pengobatan.

## Relapse Rate in First-Episode Schizophrenic Patients with Poor Drugs Compliance During a Three-Year Period

### Abstract

Relapse in patients with history of first-episode schizophrenia causes high morbidities, ranging from low daily productivity, bad response to medications, to high medical costs. Frequently, the treatment that is given by the doctors to reduce the relapse rate is not well complied by the patients. A structured PubMed and Scopus search was conducted. Four articles remained after the title and abstract of 143 articles were screened by applying inclusion and exclusion criteria. After reading the full texts, only 2 articles were relevant to be appraised. The relapse rates of adult patients who have history of first-episode schizophrenia with low medication adherence during a 3-year period were 57% (95% CI:  $\pm 21,2\%$ ) and 93,8% (95% CI:  $\pm 3,7\%$ ). In conclusion, both studies showed high relapse rates of 3-year period in adult patients with first episode of schizophrenia with low medication adherence.

**Keywords:** first-episode Schizophrenia, relapse rate, medication adherence.

## Pendahuluan

Skizofrenia adalah sindrom penyimpangan fundamental dari pikiran dan persepsi, serta afek tidak wajar atau tumpul. Gangguan tersebut bersifat kronis, sehingga meskipun insidens di masyarakat tidak banyak (1%), skizofrenia menimbulkan morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi.<sup>1</sup> Morbiditas dan biaya pengobatan pasien skizofrenia yang mengalami kekambuhan menjadi lebih besar dibandingkan skizofrenia episode pertama. Konsekuensinya berupa hilangnya produktivitas harian, respons terhadap obat menjadi lebih buruk, kebutuhan pengobatan lebih lama, waktu yang dibutuhkan untuk mencapai remisi lebih lama, dan biaya pengobatan menjadi lebih besar.<sup>2</sup>

Karena tingginya kejadian kambuh pada pasien skizofrenia episode pertama, diperlukan tindakan pencegahan untuk menghindari kekambuhan yaitu memberikan pengobatan yang bersifat mengontrol dan memelihara. Pengobatan tersebut diberikan jangka panjang sehingga membutuhkan kerjasama pasien dan keluarga tetapi, seiring dengan menurunnya gejala psikotik, kepatuhan berobat semakin buruk. Pasien merasa telah sembuh sehingga tidak lagi melanjutkan pengobatan. Hal itu diperberat dengan beban biaya pengobatan skizofrenia yang cukup besar. Oleh karena itu, dibutuhkan bukti ilmiah yang menunjukkan besarnya angka kekambuhan pada pasien yang memiliki riwayat skizofrenia episode pertama dengan kepatuhan pengobatan yang rendah.

## Ilustrasi Kasus

Seorang laki-laki berusia 48 tahun datang ke poliklinik psikiatri bersama anak sulungnya untuk menjalani kontrol rutin. Pasien didiagnosis skizofrenia enam bulan yang lalu dan sekarang

adalah kunjungan ke-3. Dari keterangan anaknya diketahui bahwa pasien tidak minum obat selama 2 bulan terakhir. Pasien tidak mau minum obat lagi sejak 'suara-suara' mengganggu yang sering didengar pasien tidak muncul lagi sehingga sudah merasa sehat. Istri dan anak pasien juga meminta agar pasien tidak ke dokter lagi karena biayanya mahal. Pasien dan istri berencana pergi haji 3 tahun lagi sehingga perlu berhemat. Saat ini pasien belum mendapatkan pekerjaan. Anak sulung pasien bertanya kepada dokter mengenai kemungkinan kekambuhan ayahnya dalam 3 tahun ke depan.

## Pertanyaan Klinis

*Population:* Pasien dewasa dengan riwayat skizofrenia episode pertama

*Intervention:* Kepatuhan pengobatan rendah

*Comparison:* -

*Outcome:* kekambuhan dalam jangka waktu 3 tahun

Berapakah angka kekambuhan dalam jangka waktu 3 tahun pada pasien dewasa yang memiliki riwayat skizofrenia episode pertama dengan kepatuhan pengobatan rendah?

## Metode

Pencarian dilakukan melalui *database* Pubmed dan Scopus menggunakan kata kunci *first episode schizophrenia, compliance, adherence, relapse, dan recurren\**. Pada kata kunci *recurren\** kami sengaja memberikan tanda\* pada akhiran kata supaya kata *recurrent, recurrence, dan recurrency* terjaring dalam pencarian. Dalam penggunaan kata kunci tersebut kami menggunakan pencarian *advance* dari setiap *database* dan menggunakan *boolean command* untuk meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas hasil pencarian (Tabel 1).

**Tabel 1. Strategi Pencarian Artikel yang Relevan**

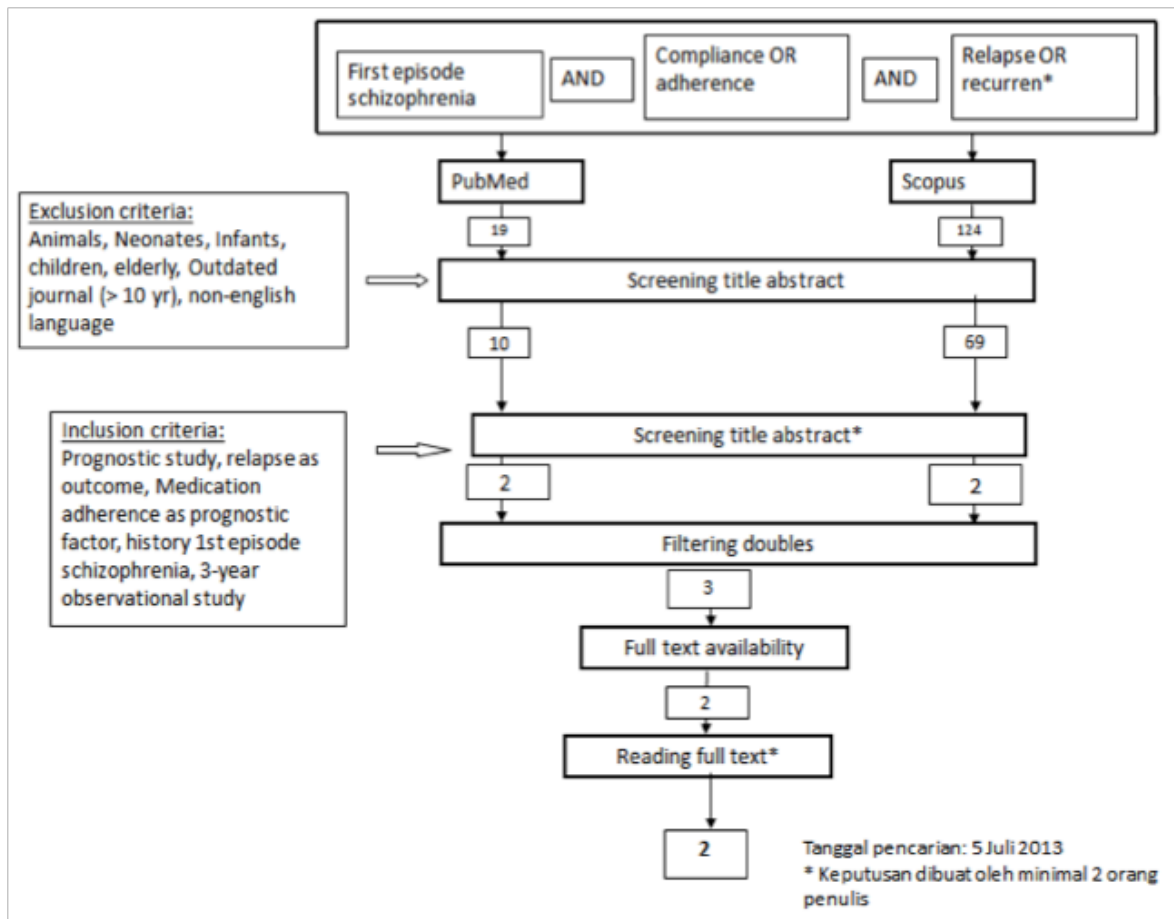
Database	Strategi Pencarian	Temuan	Artikel Terpilih
PUBMED	(first episode schizophrenia AND (compliance OR adherence) AND (relapse OR recurren*))	19 artikel	2 artikel
SCOPUS	(first episode schizophrenia AND (compliance OR adherence) AND (relapse OR recurren*))	124 artikel	2 artikel

Seleksi awal dilakukan dengan skrining terhadap judul dan abstrak menggunakan kriteria eksklusi. Kriteria eksklusi adalah hewan, pasien neonatus, bayi, anak, manula, artikel yang berusia lebih dari 10 tahun, dan bahasa selain bahasa Inggris. Dari penyaringan menggunakan kriteria eksklusi tersebut ditemukan 10 artikel dari Pubmed

dan 69 artikel dari Scopus. Setelah itu dilakukan penyaringan judul dan abstrak menggunakan kriteria inklusi yaitu: studi prognosis/survival, kejadian kambuh sebagai *outcome*, kepatuhan penggunaan obat sebagai faktor prognosis, pasien yang baru mengalami skizofrenia episode pertama, dan studi observasional selama 3 tahun. Hasilnya

didapatkan dua artikel dari Pubmed dan dua artikel dari Scopus. Dari keempat artikel itu ada satu artikel yang merupakan duplikasi, sehingga ditemukan tiga abstrak artikel yang siap dicari *full-text*-nya. Pada akhirnya, terdapat dua artikel yang *tersedia*

*full-text* dan siap untuk digunakan. Seluruh proses seleksi dari mulai pemilihan judul dan abstrak literatur dilakukan oleh minimal dua orang penulis. Alur pemilihan artikel dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Alur Pencarian Artikel yang Relevan

## Hasil

Dari hasil pencarian artikel untuk menjawab pertanyaan klinis didapatkan artikel Chen *et al*<sup>4</sup> dan Caseiro *et al*.<sup>4</sup> Chen *et al*<sup>4</sup> melakukan studi prospektif untuk mengetahui angka kekambuhan dalam tiga tahun pada pasien skizofrenia episode pertama. Penelitian tersebut melibatkan 153 orang, usia 18-55 tahun dan evaluasi setiap empat bulan sekali selama tiga tahun untuk mengidentifikasi kejadian kambuh. Sampel diambil dari unit psikiatri pasien rawat jalan dan pasien rawat inap di Hong Kong yang dari hasil skrining menunjukkan gejala psikosis. Kriteria eksklusi berupa pasien dengan riwayat psikosis sebelumnya, mengalami gangguan neurologis, penggunaan obat terlarang dan riwayat menjadi pelajar sekolar luar biasa. Setelah tiga tahun, hanya 138 sampel yang dinyatakan lulus kriteria skizofrenia, skizoafektif, dan gangguan skizofreniform. Lima orang pasien meninggal, 40 pasien tidak terpantau,

dan 93 pasien mengikuti penelitian secara tuntas. Diagnosis menggunakan DSM-IV menunjukkan 75 pasien skizofrenia, 13 pasien skizofreniform, dan 5 orang gangguan skizoafektif. Selanjutnya pasien dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kepatuhan berobat baik (n=72) dan kepatuhan berobat buruk (n=21). Secara kumulatif, pasien dengan kepatuhan berobat baik mengalami kekambuhan pada tahun pertama sebanyak 18%, pada tahun kedua 29%, dan pada tahun ketiga 36%. Pasien dengan kepatuhan berobat buruk mengalami kekambuhan pada tahun pertama sebanyak 29%, pada tahun kedua 42%, dan pada tahun ketiga 57%. Angka kekambuhan pasien dengan kepatuhan berobat buruk lebih tinggi secara bermakna dibandingkan kepatuhan berobat baik (p<0,001).

Caseiro *et al*<sup>4</sup> melakukan studi prospektif untuk mengidentifikasi faktor yang berhubungan dengan kejadian kekambuhan setelah 3 tahun episode

pertama psikosis non-afektif. Kriteria inklusi adalah: 1) berusia 15-60 tahun, 2) tinggal di daerah yang terjangkau dari rumah sakit penelitian, 3) masih mengalami psikosis episode pertama, 4) belum pernah mendapatkan pengobatan antipsikotik atau jika pernah, pengobatan tidak mencapai 6 minggu, 5) memenuhi kriteria DSM IV untuk *brief psychotic disorder, schizophreniform disorder, schizophrenia, schizoaffective disorder* atau *psychotic disorder not otherwise specified*. Dengan jumlah sampel awal 174 pasien, hanya 140 pasien yang berhasil diikuti hingga tuntas dan dinilai memiliki risiko untuk mengalami kekambuhan. Penilaian klinik lengkap dilakukan secara berkala (pada awal penelitian, minggu ke-6, bulan ke-12, bulan ke-36) dengan menggunakan skala penilaian

yang berbeda. Penilaian klinik lengkap termasuk penilaian pengobatan (dosis, efek samping, kepatuhan). Penilaian tambahan dilakukan setiap bulan selama masa *follow up* menggunakan *the clinical global impression scale*. Hasil studi tersebut menunjukkan bahwa pada tahun ketiga, 91 pasien (55%) mengalami kekambuhan. Dari semua pasien dengan kepatuhan berobat rendah (48 pasien), sebanyak 45 pasien (93,8%; 95%CI  $\pm 3,7\%$ ) mengalami kekambuhan. Pada pasien yang patuh berobat, 50% mengalami kekambuhan. Analisis *cox regression* menunjukkan kepatuhan berobat adalah satu-satunya faktor signifikan yang berhubungan dengan kekambuhan selama 3 tahun ( $p < 0,001$ ). Ringkasan hasil penilaian kritis terhadap kedua literatur dapat dilihat pada Tabel 2.

**Tabel 2. Critical Appraisal Artikel Terpilih**

Pertanyaan Critical Appraisal	Chen et al <sup>3</sup>	Caseiro et al <sup>4</sup>
<b>Validitas</b>		
Apakah sampel didefinisikan dengan jelas, representatif, dan berada pada masa yang sama dari perjalanan penyakitnya?	Ya	Ya
Apakah <i>follow-up</i> pasien berlangsung panjang dan lengkap?	Ya	Ya
Apakah terdapat <i>outcome</i> objektif yang dilaksanakan secara <i>blind</i> ?	Ya (objektif, <i>blind</i> tidak disebutkan)	Ya (objektif, tidak <i>blind</i> )
Bila diidentifikasi subgrup dg prognosis berbeda, apakah terdapat <i>adjustment</i> untuk faktor prognostik yang penting?	Ya	Ya
Apakah terdapat validasi pada <i>test-set</i> ?	Ya	Tidak disebutkan
<b>Kemaknaan</b>		
Seberapa besarkah kemungkinan kemunculan <i>outcome</i> ?	Angka kekambuhan: • Tahun 1= 29% • Tahun 2= 42% • Tahun 3= 57%	Angka kekambuhan: Tahun 3= 93,8%
Seberapa tepatkah estimasi prognosisnya?	SE: 10,8% ; 95%CI: $\pm 21,2\%$	SE: 1,9% ; 95%CI: $\pm 3,7\%$
<b>Aplikasi Klinis</b>		
Apakah pasien pada studi mirip dengan pasien Anda?	Ya	Ya
Apakah bukti memberikan dampak bermakna secara klinis yang akan ditawarkan atau disampaikan pada pasien?	Ya	Ya

## Diskusi

Penelitian Chen et al<sup>3</sup> menunjukkan bahwa angka kekambuhan dalam jangka waktu 3 tahun pada pasien skizofrenia episode pertama yang

kepatuhan berobatnya rendah secara signifikan lebih tinggi (57%) dibandingkan pasien yang kepatuhan berobatnya baik (36%). Jumlah sampel dalam perhitungan untuk menjawab pertanyaan

klinis adalah pasien skizofrenia episode pertama yang kepatuhan pengobatannya rendah sehingga hanya didapatkan 21 pasien. Pengambilan sampel awal tidak hanya memasukkan pasien dengan kepatuhan berobat rendah sebagai kriteria inklusi sehingga presisi 95% interval kepercayaan yang dihasilkan cukup lebar, yaitu  $\pm 21,2\%$ . Keterbatasan studi ini untuk diaplikasikan dalam kasus pasien adalah sampel penelitian bukan hanya pasien skizofrenia saja, melainkan gangguan psikotik lainnya yaitu skizoafektif dan skizofreniform. Diharapkan angka tersebut tetap dapat merepresentasikan kejadian kekambuhan pada pasien skizofrenia karena proporsi pasien yang didiagnosis skizofrenia cukup besar, yaitu 75/93 (80,6%). Jumlah pasien yang mengalami *drop-out* selama masa observasi cukup besar yaitu 30% dan tidak dijelaskan secara detail alasan pasien dikeluarkan dari studi tersebut sehingga hal ini dapat mengurangi validitas data.

Studi Chen *et al*<sup>3</sup> sudah cukup baik dalam menampilkan angka kekambuhan mulai dari tahun pertama hingga ke-3. Hasil tersebut menunjukkan pasien skizofrenia episode pertama akan terus mengalami peningkatan risiko kambuh hingga tahun ke-3 jika tidak patuh berobat. Penelitian tersebut sesuai dengan kasus klinis karena sampel mempunyai karakteristik yang tidak jauh berbeda dengan kasus ini (Indonesia), yaitu ras Asia (Hong Kong), pernah mendapatkan pengobatan sebelumnya dan usia dewasa.

Pada penelitian Caseiro *et al*<sup>4</sup> pasien skizofrenia episode pertama dengan kepatuhan berobat rendah menunjukkan angka kekambuhan tinggi dalam jangka waktu 3 tahun, yaitu 93,8% (95% CI:  $\pm 3,7\%$ ). Hasil tersebut juga bermakna ( $p < 0,001$ ) dan faktor prediktor yang paling kuat jika dibandingkan dengan faktor prediktif lainnya (jenis kelamin, usia onset, fungsi premorbid, penggunaan ganja). Pada pasien dengan kepatuhan berobat baik, angka kekambuhan masih tergolong tinggi yaitu 50%. Sebagian besar pasien yang mengalami kekambuhan berada dalam masa penurunan dosis obat antipsikosis secara bertahap. Penurunan dosis obat yang tidak sesuai diduga menjadi penyebab kekambuhan pasien dengan kepatuhan berobat baik. Potensi terjadinya *bias* pengukuran *predictor* dan *outcome* belum bisa disingkirkan pada penelitian Caseiro *et al*<sup>4</sup> karena tidak dilakukan secara *blind*. Setiap pasien diperiksa oleh ahli kejiwaan yang sama dari mulai pemeriksaan awal, *follow up* hingga 3 tahun. Caseiro *et al*<sup>4</sup> juga tidak merekrut pasien dengan diagnosis skizofrenia saja, tetapi kelompok psikosis non-afektif

lainnya. Pertimbangan untuk tetap menggunakan studi ini adalah proporsi pasien skizofrenia (59,8%) lebih besar dibandingkan skizorenia spektrum lain (36,7%). Selain itu, peneliti juga tidak mengaplikasikan uji validasi pada kelompok independen seperti yang dilakukan Chen *et al*<sup>3</sup> yang berpotensi mengurangi validitas hasil penelitian.

Kelebihan penelitian Caseiro *et al*<sup>4</sup> adalah menampilkan tabel karakteristik sampel dan kurva *relapse survival* terhadap *adherence to medication*. Dari kurva tersebut, dapat dilihat penurunan kekambuhan *survival* yang lebih curam pada kelompok yang tidak patuh berobat dibandingkan yang kepatuhan berobatnya baik hingga tahun ke-3. Dengan menggunakan kurva tersebut, praktisi kesehatan dapat memprediksi angka kekambuhan pasien setiap waktu hingga tahun ke-3.

Perbedaan angka kekambuhan dalam jangka waktu 3 tahun antara studi Chen *et al*<sup>3</sup> dan Caseiro *et al*<sup>4</sup> cukup jauh karena perbedaan metode penilaian klinis untuk indikator kepatuhan berobat dan kekambuhan. Chen *et al*<sup>3</sup> menilai munculnya kekambuhan tiap 4 bulan sekali, sedangkan Caseiro *et al*<sup>4</sup> tiap 3 bulan sekali. Hal tersebut memunculkan potensi kejadian kambuh yang tidak terpantau pada studi Chen *et al*<sup>3</sup>. Kedua studi mendefinisikan kepatuhan berobat dengan batasan berbeda, yaitu Chen *et al*<sup>3</sup> memberikan batasan 70% dari obat yang diresepkan, sedangkan Caseiro *et al*<sup>4</sup> memberikan batasan lebih tinggi yaitu 90%. Selain itu dengan perbedaan instrumen penilaian kekambuhan yang digunakan pada kedua studi. Chen *et al*<sup>3</sup> memiliki penilaian yang lebih subjektif karena mendefinisikan kekambuhan sebagai penurunan atau perburukan signifikan gejala positif sehingga terjadi perubahan farmakoterapi atau perawatan. Di sisi lain, Caseiro *et al*<sup>4</sup> mendefinisikan kekambuhan lebih objektif menggunakan skala CGI dan BPRS.

Kekurangan kedua studi di atas dapat diperbaiki dengan jumlah sampel penelitian yang lebih besar agar hasil yang didapatkan memiliki interval kepercayaan yang sempit, peningkatan aspek objektivitas setiap pengukuran, dan pengambilan sampel penelitian dengan diagnosis lebih spesifik. Studi seperti itu sebaiknya mencantumkan variabel lain yang berpengaruh pada penelitian, seperti kondisi emosional dan sosial setiap pasien karena memiliki pengaruh relatif kuat untuk perkembangan kejiwaan. Dengan diikutsertakannya faktor tersebut diharapkan dapat mengurangi bias.

Berdasarkan tingginya angka kekambuhan pasien dengan riwayat skizofrenia episode pertama yang tidak patuh berobat, dibutuhkan strategi yang



lebih baik untuk meningkatkan kepatuhan berobat pasien, misalnya dengan edukasi, konseling, dan pemantauan efek samping obat. Bagi pasien, hasil penelitian ini bermanfaat sebagai peringatan untuk selalu patuh minum obat dan pengingat untuk mempersiapkan biaya dan dukungan sebagai antisipasi jika kekambuhan terjadi.

### Kesimpulan

Angka kekambuhan pasien skizofrenia episode pertama dengan kepatuhan berobat rendah dalam jangka waktu 3 tahun adalah 57% pada studi 1 dan 93,8% pada studi 2. Kedua studi tersebut menunjukkan peningkatan angka kekambuhan hingga tahun ke-3 pasca-skizofrenia episode pertama.

### Daftar Pustaka

1. Kay J, Tasman A. Essentials of psychiatry. England: John Wiley & Sons; 2006.p.477-8.
2. Christy. Relapse in schizophrenia. The Hong Kong Medical Diary. 2011;16(5):8-9.
3. Chen EY, Hui CL, Dunn EL, Miao MY, Yeung WS, Wong CK, et al. A prospective 3-year longitudinal study of cognitive predictors of relapse in first-episode schizophrenic patients. Schizophr Res. 2005;77(1):99-104.
4. Caseiro O, Perez-Iglesias R, Mata I, Martinez-Garcia O, Pelayo-Teran JM, Tabares-Seisdedos R, et al. Predicting relapse after a first episode of non-affective psychosis: a three-year follow-up study. J Psychiatr Res. 2012;46(8):1099-105.